



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 88968

(13) C2

(51) МПК (2009)

C07C 213/00

A61K 31/075

A61K 31/13

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСТОСУВАННЯ 1-АДАМАНТИЛЕТОКСИ-3-ДІЕТИЛАМІНО-2-ПРОПАНОЛ ГІДРОХЛОРИДУ ЯК СПАЗМОЛІТИЧНОГО ЗАСОБУ

1

2

(21) а200802113

(22) 19.02.2008

(24) 10.12.2009

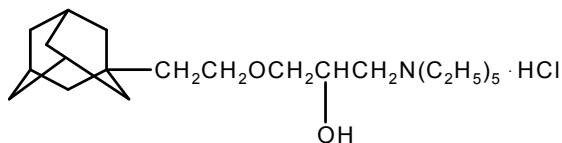
(46) 10.12.2009, Бюл. № 23, 2009 р.

(72) КОРОТКИЙ ЮРІЙ ВАСИЛЬОВИЧ, МОХОРТ
МИКОЛА АНТОНОВИЧ, ПРИТУЛА ТЕТЯНА ПАВ-
ЛІВНА, ПУПИШЕВА ОЛЕНА ВОЛОДИМИРІВНА,
ЛОЗИНСЬКИЙ МИРОН ОНУФРІЙОВИЧ(73) ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАН УКРАЇНИ,
ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

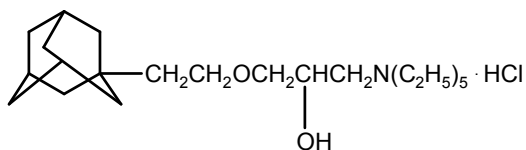
(56) UA 75943 C2 15.06.2006

UA 58841 C2 15.08.2003

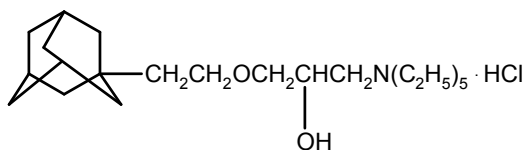
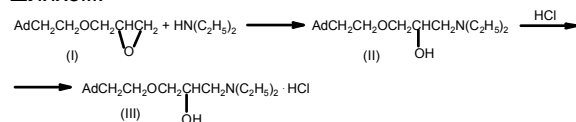
UA 3177 C2 26.12.1994

(57) Застосування 1-адамантилетокси-3-
діетиламіно-2-пропанол гідрохлориду формули

як спазмолітичного засобу.

Винахід відноситься до органічної хімії, кон-
кретно до речовини 1-адамантилетокси-3-
діетиламіно-2-пропанол гідрохлорид формули

яка виявляє високу спазмолітичну активність.

Відомо, що в якості спазмолітичного засобу на
теперішній час в медичній практиці широко
використовується дротаверін (но-шпа).Задачею винаходу є пошук нових хімічних
сполук з вираженими спазмолітичними властиво-
стями з метою розширення арсеналу сучасних
спазмолітичних засобів.Поставлена задача була вирішена застосу-
ванням відомої сполуки 1-адамантилетокси-3-
діетиламіно-2-пропанол гідро хлорид формулияка описана нами як засіб, що має ноотропну
[1], актопротекторну [2] дії.Зазначену речовину одержують наступним
шляхом:1-адамантилетоксигліцидиловий етер (I)
реагує в спиртовому середовищі з діетиламіном з
утворенням відповідного алкоксидіалкіл
амінопропанолу (II), який далі обробляють насиче-
ним спиртовим розчином хлористоводневої кисло-
ти, даючи продукт (III).Фізико-хімічні властивості досліджуваної речо-
вини були описані нами раніше [1].

Винахід ілюструється наступними прикладами.

Приклад 1. Серед фармакологічних агентів, які
відкривають повільні потенціалзалежні кальцієві
канали, що не інактивуються, адреналін,
серотонін, іони калію є найбільш відомими і при-
датними для моделювання спазму [3,4].
Гіперкалієва деполяризація гладеньком'язевих
клітин судин, яка виникає в результаті підвищення
концентрації іонів калію в питоному розчині, що
омиває ізольовані смужки судин, є найбільш про-
стою, доступною і інформативною моделлю [5,6].Вивчення скорочувальної активності судин
гладеньких м'язів здійснювали на сегментах

(13) C2

(11) 88968

(19) UA

грудної аорти щурів обох статей лінії Вістар. Тварини забивались шляхом цервікальної дислокації, яка підтверджена як гуманна, декларацією 3-го Національного конгресу з біоетики. Для експерименту залучали частину аорти, розташовану ближче до розгалуження з більшою щільністю рецепторів. Сегменти судин поміщали в робочу камеру зі стандартним буферним розчином Кребса-Хенслейта (pH 7,4), температура якого була постійною на рівні (36-37)°C. Вихідне тонічне скорочення ізольованих фрагментів судин викликали гіперкалієвим (60мМ) розчином та розчином фенілефрину в концентрації 10^{-6} М. Вибір щодо фенілефрину, який є синтетичним замінником біогенного аміну - епінефрину, обумовлений здатністю взаємодіяти з адренорецепторами, що співпадає з явищами стимуляції симпатичних нервів, і призводити до спазму судин.

Розчин Кребса був наступного складу в (моль/л): NaCl (133,0), KCl (4,7), $MgCl_2$ (1,05), $CaCl_2$

(2,5), NaH_2PO_4 (1,38), $NaHCO_3$ (16,3) глюкоза (7,82).

Запис скорочень відбувався на самописці model 202, Cole-Parmer Instrument Company, USA.

Порівняння отриманих величин проводилось за критерієм t Ст'юдента. Спазмолітична ефективність синтезованої сполуки визначалась в порівнянні з класичним спазмолітиком - дротаверином за величиною спазмолітичного ефекту.

Спираючись на літературні джерела, про те, що специфічна спазмолітична активність залежить від вибору констриктора, в даному дослідженні ми зупинили свій вибір на фенілефрині, на тлі якого вивчались дилататорні властивості заявленої сполуки (III). Одержані результати підтверджують циклічний характер впливу на гладеньком'язеві структури, що розпочинається спочатку розслабленням судин, а потім різким їх скороченням. Результати проведених досліджень представлені в табл. 1.

Таблиця 1

Значення ефективних концентрацій 1-адамантилетокси-3-діетиламіно-2-пропанол гідрохлориду та препарату порівняння (дротаверин) на тлі констрикції судин фенілефрином в концентрації 10^{-6} М/л (n=6)

Речовина	Показники ефективних концентрацій		
	EC ₁₆ , (моль/л)	EC ₃₂ , (моль/л)	EC ₅₀ , (моль/л)
Дротаверин	$3,9 \times 10^{-7}$	$6,8 \times 10^{-7}$	$1,4 \times 10^{-6}$
III	$7,9 \times 10^{-11}$	$8,1 \times 10^{-10}$	$6,3 \times 10^{-9}$

Крім того, 1-адамантилетокси-3-діетиламіно-2-пропанол гідрохлорид зменшував констрикторну реакцію фенілефрину швидше і більш плавно ніж при ініціюванні спазму полосок судин гіперкалієвим розчином.

Приклад 2. Дослідження гострої токсичності.

Для вивчення гострої токсичності ми застосували метод В.Б.Прозоровського (найменших квадратів) [7]. До експерименту залучали білих безпородних мишей лінії Вістар обох статей, масою 18-22 г. Під час спостереження складали клінічну картину ознак отруєння сполуками. Останні вводили тваринам внутрішньошлунково через металевий зонд, однократно в геометричне наростаючих дозах. Для розчинних сполук використовували дистильовану воду, ті сполуки, які розчинялись в органічних розчинниках спочатку емульгували в твіні, а потім з'єднували з 2% крохмальним розчином. Спостереження вели протягом 14 діб від моменту введення речовини та до періоду відновлення поведінкових реакцій, або до загибелі тестуємих тварин.

Відмічали дозозалежний характер початку, піка та віддаленого впливу речовин на комплекси ефектів. Результати спостережень за поведінкою тварин використовували для інтегральної оцінки дії препарату по кожній дозі. Визначали „особливі дози“ (дози препарату, що викликали різку зміну психо-вегетотропної активності тварин). Аналізуючи дозозалежні спектри змін функціонально-поведінкової активності тварин під дією досліджуваної речовини в дозах більше

630мг/кг, ми виявили перевагу слідуючих ефектів - наростання рухливої активності мишей після введення речовин в шлунок починалось з 20-40хв з поступовим подальшим її пригніченням, дихання ставало нерівномірним, у тварин розвивались судоми, які призводили до їх загибелі. При макроскопічному патоморфологічному обстеженні верхівка серцевого м'язу та коронарні судини була кровонаповні, а легені спалими. Згідно отриманих даних по визначенню середньолетальних доз встановлено, що речовина III відноситься до класу малотоксичних речовин, LD₅₀ якої дорівнює, відповідно 564мг/кг.

Таким чином, отримані дані вказують на те, що заявлена сполука має виражений спазмолітичний ефект і перевищує препарат порівняння дротаверин майже на 3 порядки (1000 разів).

Джерела інформації:

1. Короткий Ю.В., Лозинський М.О., Степанюк Г.І. та інші. 1-Адамантил-етилокси-3-діалкіламіно-2-пропанол гідрохлориди які виявляють ноотропну дію. Патент України № 58841 А, Бюл. 8, 2003 р.

2. Степанюк Г.І., Короткий Ю.В., Драчук О.П. та інші. Застосування 1-адамантилетилокси-3-діалкіламіно-2-пропанолів як актопротекторів. Патент України № 75943, Бюл. 6, 2006 р.

3. Гокина Н. И. О природе электромеханической связи в гладких мышцах мозговых артерий. // Физиолог, ж-л. - 1982. - Т. 28. - № 2. - С. 119-124

4. Гурковская А. В., Шуба М. Ф., Бурый В. А. О природе электромеханической связи в гладкомы-

шечных клетках легочной артерии. // Физиолог, ж-л. СССР.- 1983.- Т. 69.- № 8.- С. 1065 - 1073

5. Magnon M., Calderone V., Floch A., Caverio I. Influence of depolarization on vasorelaxant potency and efficacy of Ca^{+2} entry blockers, K^{+} channel openers, nitrate derivatives, salbutamol and papaverine in rat aortic rings // Naunyn. Schmiedeberg's. Arch. Pharmacol.- 1998.- Vol. 358, N4.- P.452-463.

6. Cai B., Hao Q., Greenberg S.S., et al. Differential effects of pinacidil and cromakalim on vascular relaxation and sympathetic neurotransmission // Can. J. Physiol. Pharmacol.- 1994.- Vol. 72, N.7.- P.801-810.

7. Бельский М.П. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. -Л.: -Медгиз.- 1963.- 216с.